



特 許 願 (48.2.24)

昭和 48 年 2 月 24 日

特許庁長官 三宅 幸夫 殿

① 日本国特許庁

公開特許公報

1. 発明の名称

ステロイドアルコールリン酸
セリン酸
エステルの製造法

2. 発明者

住 所 氏 名
オウメシオウメ
東京都青梅市野樹 1072ス ガ カズ ヒコ
砂 崎 和 彦 (ほか2名)

3. 特許出願人

住 所 氏名又は名称
東京都墨田区本所一丁目三番七号

(676) ライオン濃縮株式会社

4. 代理人

取締役社長 小林 敏

住 所 東京都港区芝罘平町13 小泉ビル

電話 東京 (501) 9489

氏 名 (6750) 弁理士 野本 慶造

5. 添附書類目録

(1) 明細書 1 通
(2) 図面 1 通
(3) 委任状 1 通

6. 前記以外の発明者、特許出願人 (次頁)

① 特開昭 49-108065

④ 公開日 昭49.(1974)10.14

② 特願昭 48-22417

② 出願日 昭48.(1973)2.24

審査請求 未請求 (全3頁)

庁内整理番号

⑤ 日本分類

6679 44

16 D61P

明 細 書

1. 発明の名称

ステロイドアルコールリン酸エステルの
製造法

2. 特許請求の範囲

不飽和ステロイドアルコールリン酸エステルまたはその塩を接触還元することを特徴とする飽和ステロイドアルコールリン酸エステルまたはその塩の製造法。

3. 発明の詳細な説明

動植物界に広く分布するステロールはステリンとも呼ばれ、動植物の油脂酸化の際不滅化物として分離せられ容易に結晶として得られる一群の化合物で、遊離状態で又は脂肪酸のエステルとして多くは混合状態で動植物界に存在しており、A環、B環、C環、D環よりなる所謂ステロイド構造をもちその3-位7-位その他に水酸基をもち、またC₁₃-C₁₄あるいはC₁₄-C₁₅、C₁₃-C₁₄その他に2重結合を又一般にC₁₀、C₁₃、C₁₄には側鎖を有し、生物有機化学上特異な物質群として古くから注目さ

れている。

本発明はかかる天然のステロイドアルコール又はこれから誘導し得るステロイドアルコールのリン酸エステル又はその塩の製造法に関するものである。

ステロイドアルコールリン酸エステル又はその塩は薬理試験の結果、各種ホルモン作用、ビタミン作用、抗炎症作用、歯槽膿漏治療作用、皮膚疾患治療作用などにすぐれた効果を発揮するほか、水溶性であることが認められ医薬等として製剤技術的にきわめて価値がある。

本発明は不飽和ステロイドアルコールを公知の方法でリン酸化し、得られる不飽和ステロイドアルコールリン酸エステルを接触還元し飽和ステロイドアルコールリン酸エステルを得ようとするものである。

従来飽和ステロイドアルコールリン酸エステルの製造法として、先ず不飽和ステロイドアルコールを還元して飽和ステロイドアルコールを合成しついでこれにビリジン存在下で塩化ホスホリルを

作用させ向上アルコールのリン酸エステルを得る方法が知られているが、飽和ステロイドアルコール中間体を塩化ホスホリルで処理する場合、厳密な反応条件を選択してもクロル化等の副反応を伴い易くリン酸エステルを好収率で得ることが困難であるばかりでなく、公知の如のリン酸化反応後に保護基の除去等工程数が増大し、従つて製造法全として収率が低下する等の欠点を有している。

本発明においては、まず原料不飽和ステロイドアルコールをビリジンの存在下で塩化ホスホリルと反応させ反応中間体(クロロホスフェート)直ちに加水分解せしめて不飽和ステロイドリン酸エステルを得ようとするものである。このリン酸化反応はクロル化等の副反応を伴う危険がほとんどなく、従つて反応生成物より上記飽和ステロイドアルコールのリン酸化に比してはるかに簡単な単離操作により高純度のリン酸エステルを好収率に得ることができる。

本発明においては、このようにして得られるリン酸エステルの2重結合を接触還元するものであ

るが、この際用いられる触媒としては適宜公知のもの、例えば白金、パラジウム、ロジウム、またはニッケル等の触媒が使用される。そしてこれらの使用にあたりては、接触還元の方法に準じ不飽和ステロイドアルコールリン酸エステル又はその塩を溶媒、例えば水、アルコール、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸等に溶解あるいは懸濁せしめ、又は更にこれら溶媒と酢酸、過塩素酸、ホウ素化水素酸、塩酸、硝酸等の酸の共存下に加熱しつゝ、又は加圧しつゝ水流を作用せしめて飽和ステロイドアルコールリン酸エステル又はその塩を得ることができる。こゝにリン酸エステル塩とはリン酸エステルのリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、バリウム等の金属塩類、又はアンモニウム塩乃至はアミンその他の有機塩基塩類を意味するものとする。

本発明において原料化合物として使用し得る不飽和ステロイドアルコールとしては、上記天然に得られる化合物のほか、これから誘導され、分

子中に1個以上の水酸基と、炭素炭素2重結合とを有し、あるいは更に他の官能基を有するステロイド化合物が使用し得られ、例えばコレステロール、デヒドロコレステロール、エルゴステロール、ステグマステロール、 β -シトステロール、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、プレグネノロン、ラノステロール、ルミステロール、21-ヒドロキシ-5 β -プレグナン-3、20-ジオン部が使用し得られる。

本発明の実施に当つてリン酸化反応によつて得られる不飽和ステロイドアルコールリン酸エステルに水素化反応の前後に、メタノール、エタノール、2-シアノエタノール、フェノール、4-ニトロフェノール、ベンジルアルコール、アミノアルコール、ステロイドアルコール類等のアルコール類、フェノール類又はそれらの反応性誘導体を作用せしめ、該ステロイドアルコールリン酸エステル分子中のリン酸残基をエステル化してジエステルあるいはトリエステルとなし、更に必要に応じてこれらのリン酸エステルの部分加水分解、部分

水素化分解によつて特定のエステル結合を切断することによりリン酸が適宜数のヒドロキシ化合物でエステル化された多数の化合物を使用し得る。

次に本発明の実施例を示す。

実施例 1

コレステロールリン酸エステル2.5g、酸化白金0.20gの酢酸懸濁液を加熱振とうしながら常圧で水を反応させる。水の吸収がとまり反応が終了した後室温に放令し触媒をろ別し母液を濃縮するとコレステノールリン酸エステルの白色結晶が得られる。粗生成物を酢酸から再結晶する。収量2.0g、収率80%。

融点：173.0～174.5℃

元素分析値：
計算値 $C_{27}H_{48}O_6P$ として 69.20 10.54
実験値 69.58 10.92

IRスペクトル：2300(P-O-H),
1230.(P=O), 1010(P-O-C) $^{cm^{-1}}$

NMRスペクトル： $\delta=8.0$ ppm(2H, $>P(OH)_2$)
オレフィン性プロトンは存在しない。

なお、触媒として酸化白金の代りにパラジウム黒あるいはパラジウム炭素を用いても同様にコレステロールリン酸エステルが高収率で生成する。

実施例 2

コレステロールリン酸エステル 0.5.0 g、酸化白金 0.04 g の無水エタノール溶液に 70 倍過塩酸水溶液を 1 滴加え、加温振とうしながら常圧で水浴を反応させる。実施例 1 と同様に処理するとコレステロールリン酸エステルがほぼ定量的に得られる。

(1) 発明者

シブヤクセダガヤ
東京都渋谷区千駄ヶ谷 3-3-16

ヒゴモリアキ
肥後隆昭

ヒノシミサワ
東京都日野市三沢 979-116

シンズマサフ
新保正府

特許出願人 ライオン商標株式会社

代理人 弁護士 野本 康 造

DERWENT-ACC-NO: 1975-09935W

DERWENT-WEEK: 197506

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Satd. steroid alc. phosphates -
prepd. by hydrogenation
of corresp. unsatd. derivs or their
salts

PATENT-ASSIGNEE: LION DENTIFRICE CO LTD[LIOY]

PRIORITY-DATA: 1973JP-0022419 (February 24, 1973)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PAGES	PUB-DATE	
LANGUAGE		MAIN-IPC	
JP 49108065 A		October 14, 1974	N/A
000	N/A		
JP 78018506 B		June 15, 1978	N/A
000	N/A		

INT-CL (IPC): C07J009/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 49108065A

BASIC-ABSTRACT:

Satd. steroid alc. phosphates or their salts were prepd. by
reduction of
unsatd. steroid alc. phosphates or their salts. In an
example H was fed with
stirring to mixt. of 2.5 g cholesterol phosphate and 0.2 g
PtO₂ in AcOH and
heated to give 80% cholestanol phosphate.

TITLE-TERMS: SATURATE STEROID ALC PREPARATION HYDROGENATION
CORRESPOND

UNSATURATED DERIVATIVE SALT

DERWENT-CLASS: B01

CPI-CODES: B01-D02;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M5 *01*

Fragmentation Code

S005 S303 S317 S703 S032 S131 S132 S133 S134 S142
S143 S751 S750 S762 U563 U560 M902

UNLINKED-RING-INDEX-NUMBERS: 70505